

538, 903

(12) NACH DEM VEREINBAR ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/057979 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A23L 1/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/014714**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
22. Dezember 2003 (22.12.2003)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
102 61 061.4 24. Dezember 2002 (24.12.2002) **DE**
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **NUTRINOVA NUTRITION SPECIALTIES & FOOD INGREDIENTS GMBH [DE/DE]**; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HABER, Bernd [DE/DE]**; Steubenstrasse 6, 55126 Mainz (DE). **KIY, Thomas [DE/DE]**; Loreleistrasse 9, 65929 Frankfurt am Main (DE). **HAUSMANN, Stephan [DE/DE]**; Herderstrasse 31, 65185 Wiesbaden (DE). **RÜSING, Matthias [DE/DE]**; Lindenthalgürtel 75, 50935 Köln (DE).
- (74) Anwälte: **PLATE, Jürgen** usw.; Patentanwaltskanzlei Zounek, Industriepark Kalle-Albert, Rheingaustrasse 190-196, 65174 Wiesbaden (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): **ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**
- Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **DIETARY FOODSTUFF FOR POSITIVELY INFLUENCING CARDIOVASCULAR HEALTH**(54) Bezeichnung: **DIÄTETISCHES LEBENSMITTEL ZUR POSITIVEN BEEINFLUSSUNG DER KARDIOVASKULÄREN GESUNDHEIT**

(57) Abstract: The invention relates to a dietary foodstuff containing at least one carob product, particularly water-insoluble carob fibers, and at least one n-3 fatty acid. The invention also relates to a method for producing active substance combinations of this type and to the use thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein diätetisches Lebensmittel, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, insbesondere wasserunlösliche Johannisbrotfaser, und mindestens eine n-3-Fettsäure. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoffkombinationen sowie ihre Verwendung.

WO 2004/057979 A2

Diätetisches Lebensmittel zur positiven Beeinflussung der kardiovaskulären Gesundheit

Die Erfindung betrifft ein diätetisches Lebensmittel, enthaltend mindestens ein cholesterinsenkendes Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und mindestens eine n-3-Fettsäure, zur Senkung des Cholesterinspiegels und des Triglyceridspiegels sowie zu einer positiven Verschiebung des HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnisses. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher diätetischer Lebensmittel sowie ihre Verwendung.

Im Rahmen einer unausgewogenen Ernährung zeigt sich bei breiten Bevölkerungsschichten ein überhöhter Gehalt an Blutfettwerten, insbesondere an Blutcholesterinwerten. Ein Cholesterinwert von über 200 mg/dl, insbesondere LDL-Cholesterinwerte über 130 mg/dl, wird als einer der Hauptrisikofaktoren für Herz-/Kreislauferkrankungen angesehen. Daher ist eine therapeutische Behandlung im Falle von wesentlich erhöhten Cholesterinwerten, insbesondere LDL-Cholesterin, und erhöhten Blutfettwerten dringend geboten. Hierzu wurden bisher verschiedene Lösungsansätze beschrieben. Neben der meist nur schwach wirksamen Umstellung der Lebens- und Ernährungsweise wurde eine Reihe spezieller Wirkstoffe entwickelt, die auf unterschiedliche Weise in die Aufnahme und den Stoffwechsel von Cholesterin eingreifen. Dies sind unter anderem pharmakologisch wirksame Substanzen wie Statine (s. z. B. US-A-4,231,938; US-A-4,444,784; US-A-4,346,227), Inhibitoren der Gallensäureresorption (s. z. B. US-A-5,998,400; US-A-6,277,831; US-A-6,221,897) oder Gallensäuresequestrantien (s. z. B. US-A-4,027,009). Alle diese Wirkstoffe müssen unter ärztlicher Verordnung und Kontrolle eingenommen werden.

Zu den Wirkstoffen können auch aus pflanzlichen Quellen isolierte Cholesterinsenker gezählt werden. Hier ist v. a. die cholesterinsenkende Wirkung einer Gruppe von Pflanzensterinen, insbesondere Phytosterole, Phytostanole und die Ester der genannten Verbindungsklassen (s. z. B. WO-A-96/38047, WO-A-99/56558, US-A-6,087,353) zu nennen. Vor allem letztere sind aber nicht für alle Bevölkerungsgruppen zum Verzehr geeignet (z. B. Ausschluss für Schwangere oder Kleinkinder) und oftmals

in ihrer Anwendung beschränkt.

Demgegenüber stehen Lebensmittelkomponenten, die mehrfach gezeigt haben, dass sie bei ausreichender Aufnahme signifikant das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen, insbesondere auch durch Senkung erhöhter Cholesterinspiegel, senken können. Es ist allgemein bekannt, dass eine ballaststoffreiche Ernährung im Vergleich zu einer ballaststoffarmen Diät mit einem niedrigeren Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen verbunden ist. Neben Vollkorngetreide (Weizen, Hafer, Gerste, Roggen, aber auch Getreidekleien wie Haferkleie, Reiskleie, Weizenkleie, Sojagleie usw.), das allgemein ballaststoffreich ist, können auch andere Ballaststoffe einen Beitrag zur Reduktion des Herz-Kreislauf-Risikos und erhöhten Cholesterinspiegels leisten. So zeigen eine Reihe von wasserlöslichen Ballaststoffen wie z. B. β -Glucan (aus Hafer oder Gerste), Psyllium, Pektin oder Guargummi eine senkende Wirkung auf den Blutcholesterinspiegel (Brown et al. 1999; Am. J. Clin. Nutr. 69: 30-42).

Es sind weiterhin wasserunlösliche Johannisbrotfasern als Lebensmittelkomponenten bekannt, beispielsweise solche, hergestellt nach einem Verfahren gemäß EP-A-0 616 780, die Serumcholesterinwerte, insbesondere das LDL-Cholesterin, signifikant senken können (Zunft et al. 2001; Adv. In Ther. 18: 230-36). Dabei bleibt der HDL-Wert konstant, so dass sich das wichtige LDL/HDL-Verhältnis zum "guten Cholesterin" hin verschiebt und somit das Arterioskleroserisiko abnimmt. Die deutliche Wirkung dieses unlöslichen, nicht viskosen Präparates war umso überraschender, da solche Cholesterinsenkungen im Allgemeinen nur bei viskosen, löslichen Ballaststoffen auftreten.

Zu den weiteren Lebensmittelkomponenten, die zu einer signifikanten Verminderung des Risikos für Herz-Kreislauf-erkrankungen beitragen können, gehören die n-3-Fettsäuren. Es ist bekannt, dass in den meisten Industrienationen die Versorgung mit n-3-Fettsäuren mangelhaft ist. Dagegen ist insbesondere der Gesamtfettanteil in der Ernährung sowie die Zufuhr an gesättigten Fettsäuren und n-6-Fettsäuren zu hoch. Dies beruht auf einer Veränderung unserer Nahrungszusammensetzung, die vor allem in den letzten ca. 150 Jahren stattgefunden hat und die mit dem Auftreten

verschiedener chronischer (Zivilisations-) Krankheiten, insbesondere Herz-Kreislauf-
krankungen - der Haupttodesursache in Industrienationen -, korreliert wird. Eine
Vielzahl von Studien hat inzwischen gezeigt, dass durch die gezielte Erhöhung der
Zufuhr von n-3-Fettsäuren, insbesondere All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure
5 (EPA) und All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA), das Herz-Kreislauf-Risiko
signifikant reduziert werden kann [GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano
per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico), Dietary supplementation with
n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the
GISSI-prevenzione trial. Lancet. 1999;354:447-455; Burr et al., Effects of changes in
10 fat, fish, and fibre intake on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial
(DART), The Lancet, 1989, 757-761]. Dementsprechend wird von vielen
verschiedenen Organisationen (WHO, FAO, AHA, ISSFAL, British Nutrition Foundation
u.v.a.) empfohlen, die Zufuhr von n-3-Fettsäuren signifikant zu erhöhen. Dabei zeigt
sich (je nach Empfehlung) eine Versorgungslücke von mindestens 0,5 bis 1,5 g an n-
15 3-Fettsäuren. Die meisten Empfehlungen beziehen sich dabei auf die Zufuhr von n-
3-Fettsäuren (insbesondere DHA und EPA) durch den regelmäßigen Verzehr
(mindestens 2 x wöchentlich) von fettigem Meeresfisch. Die positiven Effekte zur
Reduzierung des Herz-Kreislauf-Risikos durch n-3-Fettsäuren sind zwar oft nicht im
Detail klar, werden aber vor allem in Verbindung gebracht mit positiven Auswirkungen
20 auf einige der Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Arteriosklerose,
Bluthochdruck, Plasmatriglyceridspiegel, Arrhythmien und Herzfrequenzvariabilität.
Interessanterweise scheinen die n-3-Fettsäuren keinen oder nur einen schwachen
Einfluss auf einen weiteren der Hauptrisikofaktoren, den Cholesterinspiegel, zu haben.
Es wird allenfalls eine geringe Verschiebung des LDL/HDL-Verhältnisses zum "guten
25 Cholesterin" diskutiert (Gylling and Miettinen, Curr Control Trials Cardiovasc Med
2001, 123-128).

Die erreichbaren Effekte liegen bei all diesen Lebensmittelkomponenten aber deutlich
unter denen, die mit therapeutischen Wirkstoffen erreicht werden, und damit weitaus
30 niedriger als wünschenswert. Auch wenn eine mit Ballaststoffen, insbesondere mit
Johannisbrotfaser, angereicherte Diät einen Beitrag zur Kontrolle des Cholesterin-
spiegels und der Blutfettwerte leisten kann, ist sie in vielen Fällen, insbesondere bei

sehr hohen Cholesterinspiegeln (Gesamtcholesterin > 300 mg/dl), zur nachhaltigen Absenkung nicht ausreichend. Ebenso kann eine mit n-3-Fettsäuren, insbesondere mit All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure (ALA), EPA und DHA, angereicherte Diät einen wertvollen Beitrag zur allgemeinen Reduzierung des Herzkreislaufrisikos und zur Verbesserung der allgemeinen Gesundheit leisten, aber in vielen Fällen, insbesondere bei erhöhtem Herzkreislaufrisiko (z. B. nach einem Herzinfarkt), ist dies allein nicht ausreichend.

Eine cholesterinsenkende und blutfettreduzierende Wechselwirkung zwischen Johannisbrotprodukten und n-3-Fettsäuren ist nicht bekannt. Allerdings gibt es Hinweise, dass viskose Fasern wie Pektin mit n-3-Fettsäuren einen synergistischen Effekt bei der Cholesterinsenkung haben können (V. Bartz 2002, Ernährung & Medizin 17, 149-150). Da Johannisbrotprodukte, insbesondere Johannisbrotfaser, nicht viskos sind, ist eine cholesterinsenkende und blutfettreduzierende Wechselwirkung nicht naheliegend, erst recht keine synergistische. So ist beispielsweise sogar eine antagonistische Wirkung der wasserunlöslichen Fasern des Johannisbrotfruchtfleischs mit dem viskosen Ballaststoff Johannisbrotkernmehl beschrieben worden (Peres-Ollerios et al. 1999; J. Sci. Food Agric. 79, 173-178).

Die rein pharmakologischen Cholesterinsenker haben den Nachteil, dass zur Erreichung der Therapieziele zum Teil erhebliche Konzentrationen eingesetzt werden müssen. Dabei können unerwünschte, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Des weiteren sind Sättigungseffekte bekannt, welche bewirken, dass mit einer erhöhten Aufnahme des Wirkstoffs nur noch geringfügige zusätzliche Reduktionen des Cholesterinspiegels erzielt werden. Ein weiterer Nachteil sind die hohen Kosten, die bei Langzeittherapien mit den meist sehr teuren pharmakologischen Cholesterinsenkern auftreten. Bei den aus pflanzlichen Quellen isolierten Cholesterinsenkern (z. B. Phytosterine) gibt es Mengenbegrenzungen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf an cholesterinsenkenden und blutfettreduzierenden diätetischen Lebensmitteln, die in der täglichen Ernährung einen positiven

Beitrag in dieser Hinsicht leisten können.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung eines diätetischen Lebensmittels zur Senkung des Cholesterinspiegels und des Blutfettspiegels, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und mindestens eine n-3-Fettsäure. Dabei tritt bei Applikation des erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittels neben dem vorbeschriebenen Effekt der Gesamtcholesterolsenkung und Reduzierung der Blutfettwerte eine Verschiebung des Verhältnisses von HDL und LDL hin zum "guten" HDL-Cholesterol ein.

Weiterhin wird diese synergistische Reduktion des Cholesterinspiegels und die Reduzierung der Blutfettwerte durch das erfindungsgemäße diätetische Lebensmittel in vorteilhafter Weise ergänzt durch den bekannten positiven Einfluss von n-3-Fettsäuren auf das kardiovaskuläre System (s. o.).

Unabhängig von den bereits beschriebenen positiven Effekten auf die Herzkreislaufgesundheit wird durch die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel mittels einer erhöhten Zufuhr von n-3-Fettsäuren ein zusätzlicher positiver Effekt auf die Gesundheit erreicht. Eine besondere Rolle spielt dabei die erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzte DHA. Weiterhin kann die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination eine Verarmung des Körpers an essentiellen n-3-Fettsäuren ausgleichen, welche erfahrungsgemäß nach Gabe von Ballaststoffen und insbesondere als unerwünschte Nebenreaktion bei einer medikamentösen Behandlung von hohen Cholesterinwerten mit Statinen resultieren kann.

Der Einsatz der erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel hat einen förderlichen Effekt auf die Gesundheit über die eigentliche Herzkreislaufgesundheit hinaus.

Johannisbrotprodukte im Sinne der Erfindung sind die Johannisbrotfrucht selbst sowie daraus gewonnene Komponenten. Bevorzugt genutzt in Sinne der Erfindung werden Johannisbrotfasern, die durch einen hohen Gehalt an Gesamtballaststoffen, bestimmt nach AOAC-Methode 985.29, von mindestens 30 Gew.-%, bevorzugt mindestens 60

Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 80 Gew.-%, (jeweils bezogen auf die Trockenmasse) gekennzeichnet sind. Ihr Gehalt an wasserunlöslichen Ballaststoffen, bestimmt nach AOAC-Methode 991.42, beträgt mindestens 25 Gew.-%, bevorzugt mindestens 50 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 70 Gew.-%.

5

Für die Herstellung des Johannisbrotfaserproduktes sind insbesondere die Abtrennung der wasserlöslichen Johannisbrotkomponenten von den Johannisbrotkernen befreiten Fruchtfleisch und eine Erhitzung zur (partiellen) Denaturierung der kondensierten Tannine notwendig. Weitere Prozessschritte beinhalten Wasch- und Abtrennschritte, Trocknung, Vermahlung und gegebenenfalls Siebung. Man erhält dabei Faserlängen von <250 µm, bevorzugt <150 µm, insbesondere <100 µm. Besonders bevorzugt sind die Verfahren nach EP-A-0 616 780 und nach der unveröffentlichten PCT/EP03/08636. Die so gewonnenen Präparate zeigen eine ausgeprägte hypocholesterolämische und moderate triglyceridsenkende Wirkung und können zur Anreicherung von Lebensmitteln genutzt werden.

10

15

Unter n-3-Fettsäuren (omega-3-Fettsäure, ω-3-Fettsäuren) im erfindungsgemäßen Sinn werden mehrfach ungesättigte langkettige Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) mit einer Kettenlänge >C12 mit mindestens zwei Doppelbindungen verstanden, wobei die erste der mindestens zwei oder mehr Doppelbindungen, ausgehend vom Alkylende, zwischen den Kohlenstoffatomen C3 und C4 konstituiert ist (vergl. hierzu Tabelle 1). Dabei können die n-3-Fettsäuren sowohl als freie Fettsäuren, Ester, Triglyceride, Phospholipide, Glycolipide, Sphingolipide, Wachse oder Sterolester vorliegen oder durch chemische oder biokatalytische Umesterung der Triglyceride z. B. mit Hilfe geeigneter Enzyme (Lipasen) in Form ihrer einwertigen Alkoholester angereichert worden sein. All diese Substanzen sowie Produkte, welche diese Substanzen in Konzentrationen von mindestens 15 Area-% of TFA (s. u.) enthalten, werden im Folgenden unter den Begriffen n-3-Fettsäure oder n-3-Wirkstoffe zusammengefasst, die Begriffe werden synonym verwendet.

20

25

30

Tabelle 1: n-3-Fettsäuren

	IUPAC-Name	Trivialname, Abkürzung
C18:3	All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure	α -Linolensäure ALA
C18:4	All-cis-6,9,12,15-Octadecatetraensäure	Stearidonsäure
C20:3	All-cis-11,14,17-Eicosatriensäure	
C20:4	All-cis-8,11,14,17-Eicosatetraensäure	ETA
C20:5	All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure	EPA, Timnodonic acid
C22:3	All-cis-13,16,19-Docosatriensäure	
C22:5	All-cis-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure	DPA Fischöl w-3
C22:5	All-cis-4,7,10,13,16-Docosapentaensäure	DPA Protisten w-6
C22:6	All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure	DHA

Bevorzugt im Sinne der Erfindung ist die Verwendung eines n-3-Wirkstoffes mit einem Gehalt an n-3-Fettsäuren von mindestens 20 Area-% of TFA (Area-% beziehen sich auf die AOCS Official Method Ce 1b-89; TFA = Total Fatty Acid). Besonders bevorzugt ist ein Gehalt von mindestens 30 Area-% of TFA, insbesondere von mindestens 40 Area-% of TFA und ganz besonders bevorzugt von mindestens 60 Area-% of TFA.

Weiterhin bevorzugt im Sinne der Erfindung sind Mischungen der verschiedenen n-3-Wirkstoffe, bevorzugt von mindestens 2 der n-3-Wirkstoffe DHA, EPA und ALA und besonders bevorzugt eine Mischung der n-3-Wirkstoffe DHA und EPA. Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von EPA oder DHA als Hauptbestandteil des n-3-Wirkstoffes, insbesondere die Verwendung von DHA als einzigem n-3-Wirkstoff.

Eine geeignete Quelle für eine o. g. Mischung aus EPA und DHA sind Fischöle. Eine geeignete Quelle für ALA sind Pflanzenöle, insbesondere Leinsamenöl oder Hanföl u. a.

Besonders bevorzugt sind n-3-Wirkstoffe, welche aus Mikroorganismen isoliert werden. Bevorzugte Mikroorganismen sind Organismen der Stramenopiles (oder Labyrinthulomycota), besonders bevorzugt der Ordnung Thraustochytriales, (Thraustochytriidea), insbesondere der Gattungen Schizochytrium, Thraustochytrium und Ulkenia, sowie Dinoflagellaten (Dinophyta), bevorzugt Cryptothecodinium, insbesondere C. cohnii., welche sich bevorzugt für die Gewinnung von DHA mit einer Konzentration von mindestens 20 Area-% of TFA, bevorzugt von mindestens 30 Area-% of TFA und besonders bevorzugt von mindestens 40 Area-% of TFA DHA eignen. Dabei wird bezüglich der Herstellung von n-3-Fettsäuren insbesondere Bezug genommen auf die nachfolgenden Veröffentlichungen: WO-A-91/07498, WO-A-91/11918, WO-A-96/33263 und WO-A-98/03671.

Als weitere Quellen für EPA und/oder DHA bieten sich z. B. auch Mikroalgen wie Euglena (JP-A-60-196157), Nannochloropsis, Phaeodactylum und andere (Tonon et al. Long chain polyunsaturated fatty acid production and partitioning to triacylglycerols in four microalgae. Phytochemistry 2002, 15-24), aber auch Bakterien an, bevorzugt z. B. Shewanella, Vibrio oder Moritella (Cho und Mo, Screening and characterization of eicosapentaenoic acid-producing marine bacteria, Biotechnology Letters 1999, 215-218; JP-A-2000/245442; JP-A-63-216490, JP-A-2001/309797).

Eine weitere mögliche Quelle für n-3-Fettsäuren stellen transgene Organismen, bevorzugt Mikroorganismen und Pflanzen, dar.

Weiterhin können n-3-Wirkstoffe im erfindungsgemäßen Sinne verwendet werden, welche aus Ölen wie oben beschrieben (z. B. Fischöle, Pflanzenöle oder Öle aus Mikroorganismen) durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Methoden (z. B. Chromatographie, Ab- oder Adsorptionsverfahren, Winterisierung etc.) aufgereinigt bzw. aufkonzentriert werden.

Die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel enthalten ein Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und mindestens eine n-3-Fettsäure. Darüber hinaus können die Mittel übliche Additive wie Lösungsmittel, Füllstoffe, Trägerstoffe wie

Methylcellulose, süßende Kohlenhydrate und andere Süßungsmittel, Aromen, Farbstoffe, Antioxidantien und Konservierungsmittel enthalten.

5 Die Kombination von Johannisbrotprodukt und n-3-Fettsäuren kann auch in Form von zwei verschiedenen Darreichungsformen verabreicht werden. Dabei bieten sich für die Johannisbrotprodukte, insbesondere die Johannisbrotfaser, und für die n-3-Fettsäuren gängige Lebensmittelapplikationen wie Backwaren, Cerealien, Snack- oder Frucht-
riegel oder Getränkepulver an. Darüber hinaus ist auch der direkte Zusatz des Johannisbrotproduktes und der n-3-Fettsäuren in Lebensmittel eigener Herstellung
10 sowie ein Einsatz in nahrungsergänzungsmitteltypischer Form (u. a. Tabletten, Dragees, Hart- oder Weichkapseln, Sachets, Granulate, Riegel usw.) möglich.

Die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel enthalten die Lebensmittelkomponenten in Mengen, die bei 2- bis 4-maliger täglicher Verabreichung zur Erzielung des
15 therapeutischen Effektes erforderlich sind.

Das Johannisbrotprodukt oder die Johannisbrotfaserkomponente ist in den diätetischen Lebensmitteln in Konzentrationen enthalten, die eine deutliche Cholesterinsenkung bewirken bzw. das HDL/LDL-Verhältnis in positiver Weise beeinflussen.
20 Die Tagesdosis an Johannisbrotfaser kann dabei im Bereich von 1 - 25 g, üblicherweise von 5 - 15 g liegen.

Die n-3-Fettsäuren sind in den erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmitteln in Konzentrationen enthalten, die in Synergie mit den oben beschriebenen Johannisbrotprodukten eine deutliche Cholesterinsenkung bzw. Reduzierung der Blutfettwerte
25 bewirken und das HDL/LDL-Verhältnis in positiver Weise beeinflussen. Die Tagesdosis an n-3-Fettsäuren kann dabei im Bereich von 50 mg bis 10 g, üblicherweise von 100 mg bis 5 g und bevorzugt von 200 mg bis 2 g liegen.

30 Die Aufnahme der erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel kann zu einem bestimmten Tageszeitpunkt erfolgen oder über den Tag verteilt, wobei die Mengenverhältnisse von Johannisbrotprodukten, insbesondere der Johannisbrotfaser, und

n-3-Fettsäure bei der Aufnahme kleinerer Dosen den oben genannten Verhältnissen entsprechen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel kann bevorzugt so verfahren werden, dass die gewünschten Mengen an Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und n-3-Fettsäuren miteinander gemischt werden, sprühgetrocknet werden, vom Lösungsmittel befreit, agglomeriert und/oder instantisiert werden. Des Weiteren können alle gängigen lebensmitteltechnologischen, aber auch gallenischen Herstellungsverfahren wie Pressen, Kneten oder Dragieren verwendet werden. Die n-3-Fettsäuren können der Mischung in reiner Form oder verkapselt bzw. mikroverkapselt zugesetzt werden, wobei zur Verkapselung bzw. Mikroverkapselung alle dem Fachmann geläufigen Verfahren wie Coazervation, Sprühtrocknung oder Wirbelschichttrocknung genutzt werden können. Auch ein Einschluss in Liposome oder Micellen ist möglich.

Weiterhin können die n-3-Fettsäuren der Mischung in einer Form zugegeben werden, welche eine kontinuierliche (retardierende) Freisetzung der Fettsäuren im Körper erlaubt. Geeignete Verfahren zur Herstellung dieser "slow release"-Formulierungen sind beispielsweise Coatingverfahren oder die Verwendung geeigneter Kapselmatrices bei der (Mikro)Verkapselung.

Weiterhin kann das erfindungsgemäße Johannisbrotprodukt selbst als Träger oder Matrix für die n-3-Fettsäuren eingesetzt werden.

Bei der gemeinsamen Verabreichung gemäß vorliegender Erfindung wurde gefunden, dass die kombinierte Aufnahme von Johannisbrotprodukten und n-3-Fettsäuren zu einer stärkeren Absenkung des Cholesterinspiegels und der Blutfettwerte führt, als die Summe der Effekte bei Verabreichung der Einzelkomponenten ausmacht. Überraschend dabei ist, dass die kombinierte Gabe von Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und n-3-Fettsäuren die Aktivität der einzelnen Substanzen nicht durch unspezifische Interferenz herabsetzt, sondern dass die beobachteten Wirkungen deutlich über die bei einzelner Verabreichung der Stoffe erreichbaren Wirkungen

hinausgehen.

Die erfindungsgemäßen Mittel erlauben damit eine therapeutisch oft wünschenswerte, stärkere Absenkung des Cholesterin- und Triglyceridspiegels, als bisher mit Nahrungs-
umstellung bzw. diätetischen Lebensmitteln zu erreichen ist.

Außerdem kann die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination unterstützend bei einer medikamentösen Behandlung, z. B. mit Statinen, eingesetzt werden, wodurch die Dosierung der Medikamente reduziert werden kann. Insbesondere können somit uner-
wünschte Nebenwirkungen, welche häufig bei der Verabreichung von cholesterinsenkenden Wirkstoffen auftreten, vermindert oder gänzlich vermieden werden. Die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel stellen damit einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie der Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie dar.

Die erfindungsgemäßen Lebensmittelkomponenten können auch in einer für Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel geeigneten, auf die am besten wirkenden Mengenverhältnisse abgestimmten Zubereitung eingesetzt werden. Dafür kommen z. B. pulver- oder tablettenförmige Zubereitungen zur Auflösung, aber auch Kautabletten in Frage. Diese Zubereitungen können außerdem weitere Inhaltsstoffe (Additive) zur Verbesserung der Auflösung wie lösliche Trägerstoffe, Tablettensprengmittel wie z. B. Stärke, Cellulose, Bentonit, Pektin oder Peroxide und Carbonate in Kombination mit organischen Säuren und allgemein Farbstoffe, Süßungsmittel wie Saccharose, Glucose, Fructose und andere Kohlenhydrate, Zuckeralkohole wie z. B. Sorbit, Xylit, Maltit und Isomalt oder Süßstoffe wie z. B. Acesulfam-K, Cyclamat, Saccharin, Sucralose oder Aspartam und insbesondere Aromastoffe zur Verbesserung der Akzeptanz enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich in Kombination, aber auch getrennt in Form eines das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser, und eines die n-3-Fettsäuren enthaltenden diätetischen Lebensmittels oder Nahrungsergänzungsmittels verabreichen. Bei einer kombinierten Form kann dabei das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser, als Träger der n-3-Fettsäuren eingesetzt

werden.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert.

5 **Beispiel 1:**

Pulverförmige Zubereitung (für eine Portionsgröße)

	Johannisbrotfaser(Caromax®, Nutrinova, Frankfurt)	3 g
	DHA-reiches Algenöl (DHA-Gehalt 43 Area-% of TFA; Nutrinova, Frankfurt)	150 mg
10	Xanthan (Stabilisator)	150 mg
	Vanillin	15 mg

Das Präparat in 150 ml lauwarmer Milch durch Umrühren suspendieren und trinken.

15 **Beispiel 2:**

Kautablette

	Johannisbrotfaser (Caromax®, Nutrinova, Frankfurt)	2 g
	DHA-reiches Algenöl (DHA-Gehalt 43Area-% of TFA; Nutrinova, Frankfurt)	120 mg
20	Sorbit	1,4 g
	Magnesiumstearat	15 mg
	Acesulfam-K	12 mg
	Aspartam	12 mg
	Schokoladenaroma	q.s.

25

Die Kautabletten werden in üblicher Weise gemischt und gepresst.

* * * * *

Patentansprüche

- 1) Cholesterinsenkendes und triglyceridsenkendes Lebensmittel, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt und mindestens eine n-3-Fettsäure.
- 5 2) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Johannisbrotprodukt Johannisbrotfruchtfleisch oder ein aus Johannisbrotfruchtfleisch gewonnenes Produkt ist.
- 10 3) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Johannisbrotprodukt Johannisbrotfaser ist.
- 4) Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Johannisbrotfaser in Wasser unlöslich ist.
- 15 5) Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure eine mehrfach ungesättigte Fettsäure mit einer Kettenlänge >C12 mit mindestens zwei Doppelbindungen ist oder deren Ester, Triglycerid, Phospholipid, Glycolipid, Sphingolipid, Wachs oder Sterolester ist.
- 20 6) Mittel nach Anspruch 5, wobei die erste der mindestens zwei Doppelbindungen, ausgehend vom Alkylende, zwischen den Kohlenstoffatomen C3 und C4 konstituiert ist.
- 25 7) Mittel nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure ausgewählt ist aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure (ALA), All-cis-6,9,12,15-Octadecatetraensäure, All-cis-11,14,17-Eicosatriensäure, All-cis-8,11,14,17-Eicosatetraensäure, All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA), All-cis-13,16,19-Docosatriensäure, All-cis-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure (DPA) und All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA).
- 30

- 8) Mittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA) ist.
- 5 9) Mittel nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure nicht derivatisiert ist.
- 10 10) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt und mindestens eine n-3-Fettsäure in getrennten Darreichungsformen.
- 11) Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Johannisbrotprodukt und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff miteinander vermischt.
- 15 12) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel.
- 13) Verwendung nach Anspruch 12 als cholesterinsenkendes Arzneimittel.
- 20 14) Verwendung nach Anspruch 12 zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.
- 15) Verwendung nach Anspruch 12 zur positiven Verschiebung des HDL/LDL-Verhältnisses.
- 25 16) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Zusatzversorgung mit n-3-Fettsäuren.

* * * * *